



Title	Involvement between social defeat stress and pain-related behavior in an application of the nucleus pulposus rat model(内容・審査結果要旨)
Author(s)	蓬田, 翔太
Citation	
Issue Date	2019-03-22
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/982
Rights	Fulltext: © 2020, Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature. This is a post-peer-review, pre-copyedit version of an article published in "European Spine Journal". The final authenticated version is available online at: https://doi.org/10.1007/s00586-020-06533-1
DOI	
Text Version	ETD

論文内容要旨

しめい 氏名	よもぎだ しょうた 蓬田 翔太
学位論文題名	Involvement between social defeat stress and pain-related behavior in an application of nucleus pulpous rat model (ラット髄核留置モデルにおける疼痛関連行動と社会的ストレスとの関与)
<p>背景 本国の慢性疼痛の保有率は約 15%であり、その原因は運動器疾患が大半を占めている。症状の持続や回復の遅延に関与する要因は様々であるが、その 1 つに、心理、社会的ストレスがある。痛みとストレスの中枢回路がオーバーラップし、特に下行疼痛調節系の起始核である中脳水道周囲灰白質(PAG)は、恐怖、不安などの情動に関連する脳領域である。しかし、精神的ストレスが疼痛関連行動に与える影響についての行動評価と PAG などの脳領域の検討は十分ではない。</p> <p>本研究の目的は、代表的な腰椎疾患である腰椎椎間板ヘルニアを模したラット髄核留置 (NP) モデルを用いて、精神的ストレス負荷である社会的敗北ストレス (SDS) が疼痛関連行動を遷延するか否かを明らかにすることである。また、後根神経節(DRG)、脊髄後角(SC)、および腹外側脳中脳水道周囲灰白質 (VLPAG) でのグリア線維酸性蛋白質(GFAP)とミクログリア特異的カルシウム結合蛋白質 (Iba-1) の変化を検討することである。</p> <p>方法 実験動物は、SD 系雌ラット 272 匹、Long Evans 雄ラット 12 匹を使用した。NP モデルは髄核を尾椎より採取し左第 5DRG に留置した。実験系は、naive 群、未手術ラットに SDS を負荷した SDS 群、sham 群、sham+SDS 群、NP 群、NP+SDS 群の 6 群を設定した。von Frey 法で機械的疼痛閾値を測定した。免疫組織学的検討では、GFAP、Iba-1 の DRG、SC、および VLPAG での陽性細胞数を評価した。統計学的検討は、Dunnett test、Mann-WhitneyU test を用いて sham 群との比較を行った。</p> <p>結果 疼痛閾値は sham 群と比較して、NP 群で術後 28 日目、NP+SDS 群で術後 35 日目まで低下した ($p<0.05$)。NP+SDS 群では、GFAP 陽性細胞が DRG と SC で増加し、VLPAG で減少した ($p<0.05$)。NP 群では、GFAP 陽性細胞が DRG で増加した ($p<0.05$)。Iba-1 陽性細胞は、NP+SDS 群と NP 群ともに DRG と SC で増加したが、VLPAG では有意な差はなかった。</p> <p>考察 本研究では、VLPAG において sham+SDS 群と NP+SDS で GFAP 陽性細胞数の減少を認めた。先行研究で慢性拘束ストレスは PAG での GFAP 発現を低下させ、グルタミン酸トランスポーター (EAAT2) の減少を引き起こす。EAAT2 の減少によりシナプス間にグルタミン酸が増加し神経伝達を亢進させるとの報告がある。以上の結果より、VLPAG での GFAP 発現の減少によりシナプス間のグルタミン酸が増加し、グルタミン酸興奮毒性が NP+SDS 群の疼痛閾値の遷延化を引き起こす可能性が示唆される。以上の事実から、心理社会的ストレスは、脊椎疾患に伴う神経障害性疼痛の遷延化を引き起こす。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成 31 年 1 月 30 日

大学院医学研究科長様

下記のように学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名 蓬田 翔太

学位論文題名 Involvement between social defeat stress and pain-related behaviour in an application of the nucleus pulposus rat model
(ラット髄核留置モデルにおける疼痛閾値関連行動と社会的ストレスとの関与)

申請者は、Sprague-Dawley ラットにおいて、尾椎から採取した椎間板髄核を L5 神経根上に留置することにより誘発される神経障害性疼痛が、社会的敗北ストレス social defeat stress (SDS) によって影響を受けるか、影響を受けるとすれば、痛覚伝導路や下行性疼痛抑制系のグリア細胞の変化と関連しているかを検討した。

その結果、SDS 負荷ラットでは髄核留置による機械的疼痛閾値の低下が遷延し、髄核留置によって早期に後根神経節と脊髄後角でグリア細胞、ミクログリア細胞が増加し、SDS 負荷によって後期に腹外側中脳水道灰白質でグリア細胞が減少した。これらの結果は、髄核留置によって惹起される機械的疼痛閾値の低下には後根神経節と脊髄後角でのグリア細胞、ミクログリア細胞が関与していることを示唆し、SDS 負荷によってそれらが遷延化することには腹外側中脳水道灰白質でのグリア細胞減少が関与していることを示唆するものである。

平成 30 年 12 月 20 日に開催した学位論文審査会において発表された以上の内容に対して、研究方法、研究結果、結論のいずれもが概ね妥当であると評価されたが、曖昧な箇所や統一性のない表現などがみられること、図の表記が不十分なこと、考察における解釈を裏付ける論文の引用を増やすなど改善すべき部分があることが指摘された。その後、申請者から修正版が提示され、学外評価者のものを含めた指摘に対して適切な修正がなされたと判断した。

以上により、本研究は、腰椎椎間板ヘルニアなどの神経障害性疼痛が心理社会的ストレスによって遷延化し、その神経学的機構として下行性疼痛抑制系の機能低下が関与していることを示す新しい知見であり、臨床的にも有意義な研究と考え、本審査委員会は申請された論文が学位論文として適当であると判断した。

論文審査委員	主査	村川雅洋
	副査	松本純弥
	副査	加藤成樹